

М. Г. Девялтовская¹, И. М. Голоенко², О. А. Скугаревский³

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ШИЗОФРЕНИИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»¹,

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»²,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»³

В статье авторы проводят обзор современных подходов к объяснению генетической детерминации шизофрении, которая имеет сложный многоуровневый нелинейный характер. Отражена эволюция взглядов на связь генов и шизофрении в контексте влияния гипотетических средовых факторов.

Обсуждаются различные методологические подходы к исследованиям роли генетических факторов шизофрении в сравнительном ключе, поднимаются проблемные вопросы таких исследований с концептуальных позиций. Аналитический обзор построен на упоминании литературных данных, являющихся первоисточником разных идеологических подходов к интерпретации роли генов в возникновении шизофрении.

Ключевые слова: генетические механизмы, шизофрения.

M. G. Devyaltovskaya, I. M. Goloenko, O. A. Skugarevsky

GENETIC MECHANISMS OF SCHIZOPHRENIA

In the article, the authors review modern approaches to explaining the genetic determination of schizophrenia, which has a complex multi-level nonlinear character. The evolution of views on the relationship of genes and disease in the context of the influence of hypothetical environmental factors is reflected. Various methodological approaches to studying the role of genetic factors of schizophrenia in a comparative vein are discussed, and problematic issues of such studies are raised from a conceptual perspective.

An analytical review is based on the mention of literature data, which are the primary source of various ideological approaches to the interpretation of the role of genes in the occurrence of schizophrenia.

Key words: genetic mechanisms, schizophrenia.

В настоящее время около 45 миллионов человек во всем мире, или 0,8%–1% населения планеты страдают шизофренией. И хотя генетическая предрасположенность к этому психическому заболеванию является доказанной, обилие данных различных исследований, часто противоречащих друг

другу, не позволяет выработать единого представления о конкретных генах, ответственных за развитие заболевания. С появлением и стремительным развитием молекулярной генетики и геномики заметен значительный сдвиг в этой области исследований от теоретических гипотетических представлений к обсуждению взаимодействия конкретных генетических, биохимических и нейрофизиологических причин шизофрении.

В настоящее время существование генетических факторов предрасположенности к данному заболеванию уже не подвергается сомнению [1, 2]. Риск развития шизофрении увеличивается при наличии больных родственников и значительно увеличивается в зависимости от степени родства с ними, что наглядно показано на рисунке 1.

В разделяемой большинством исследователей патогенетической модели шизофрения это расстройство рассматривается как результат нарушений развития нервной системы [5, 6, 7], приводящий к образованию аномальных синаптических связей [8]. В детальном обзоре В. Е. Голимбет (2003) рассматриваются 4 варианта генетической детерминации: 1) моногенный; 2) олигогенный; 3) полигенный с участием множества конкретных генетических факторов и 4) пороговый, который реализуется в виде патологии только при достижении определенного количественного значения генов-предрасположенности с вариативным



Рис. 1. Риск развития шизофрении у родственников про- бандов с шизофренией (адаптировано из [3, 4])

непостоянным набором [9]. При этом используются два основных дополняющих друг друга методологических подхода: анализ сцепления «linkage analysis» и ассоциативный анализ «association analysis», позволяющие статистически оценить достоверность связи генетической изменчивости с расстройством.

Анализ сцепления, рассматриваемый в таблице 1 и 2, предполагает поиск маркерных хромосомных локусов, статистически чаще встречающихся среди

родственников пробанда, чем среди здоровых, путем анализа сцепления случайно взятых молекулярных маркеров. Анализ сцепления применяется для картирования генетических локусов путем изучения распределения определенного признака внутри семей. Он является наиболее надежным методом для выявления регионов генома, содержащих локусы «больших эффектов» или региональных кластеров редких локусов повышенного риска.

Таблица 1. Поиски геномных локусов, ассоциированных с шизофренией

Исследование	Выборка	Диагноз	Маркеры	Анализ	Что найдено
De Lisi et al., 2002	382 пары больных сиблингов (ASP)	Шизофрения и шизоаффективный психоз	396 полиморфных маркеров	НПС	LOD>3 для локуса 10q15-p13(D10S189), нет сцепления с 1q, 4p, 5p-q, 6p, 8p, 13q, 15p
De Lisi et al., 2002	99 семей с по меньшей мере 1 ASP, когорта испанского происхождения	Шизофрения или шизофренический спектр нарушений		404 STR	Ни для одного региона значительного сцепления не показано, незначительная причастность (LOD~1) для 1p, 2p, 2q, 14p, 8p
Paunio et al., 2001	1200 финнов, 238 семей	Шизофрения	315	LOD	Значительные показатели LOD для 2q D2S427), (5q(D5S414), 1q
Garver et al., 2001	30 много-численных семей	Шизофрения или шизофренический спектр нарушений	Не сообщается	НПС	Положительное сцепление 5p(D5S426), D1S518
Gurling et al., 2001	13 много-численных семей	Шизофрения	365 STR	LOD	Сцепление при(LOD>3) для 1q33.2, 5q33.2, 8p22.1, 11q21 и док-ва гетерогенности
Schwab et al., 2000	305 больных, 86 пар сиблингов	Шизофрения	463 STR	LOD НПС	Достоверной связи нет ни с каким регионом, предположительная связь с 6p(D6S260) MHC, 10p
Williams et al., 1998	Двух-этапное исследование, 196 ASP	Шизофрения	229 STR	LOD	Нет локусов с LOD>3, нет оснований предполагать существование главного гена
Kaufmann et al., 1998	Афро-американцы 30основных(nuclear) семей, 98 человек, 42 пары сиблингов	Шизофрения	459 STR	LOD	Нет достоверной ассоциации, предположительная связь с 6q16-q24; 8pter-8q12; 9q32-q34; 15p13-15q12, очевидна генетическая гетерогенность
Blouin et al., 1998	54 многочисленных семьи,	Шизофрения	452 STR	НПС	Значительное сцепление с 13q32 и 8p21-p22
Levinson et al., 1998	269 больных	Шизофрения	310 маркеров	НПС	Нет достоверной ассоциации предположительная связь с 2q(D2S410), 10 q(D10S1239)
Hovatta et al., 1999	Трехстадийное исследование	Шизофрения	Не сообщается	LOD	Предположительная связь с 1q32.2-q41.4q31, 9q21, Xp11.4-p11.3
Moises et al., 1995	Двухстадийное исследование, сканирование генома, стадия 1: семьи Исландии, стадия 2: семьи из 8 других стран	Шизофрения	Не сообщается	LOD	Нет достоверной ассоциации, предположительная связь с 6p. 9 и 20. Доказательства локусной гетерогенности, олигогенной трансмиссии

Примечание: ASP – пара сиблингов; НПС – непараметрическое сцепление; LOD – логарифм OR (odd ratios, отношение шансов); STR – короткие tandemные повторы

Таблица 2. Анализ ассоциаций важных генов-кандидатов с шизофренией

Ген-кандидат	Выборка	маркеры	Что найдено
D2 рецептор Arinami et al., 1994	Японская популяция	Ser-311-Cys замена	Увеличенная частота у пациентов с более ранним началом, хорошая реакция на нейролептики и позитивная семейная история
D2 рецептор, Kaneshima et al. 1997	170 больных, 120 контролей	Ser-311-Cys замена	Ассоциации нет

Ген-кандидат	Выборка	маркеры	Что найдено
D2 рецептор Tallerico et al., 1999	Пациенты-здоровые	Ser-311-Cys замена	Ассоциации нет
D2 рецептор Dubertet et al., 2001	50 пациентов, 100 родителей, 50 контролей, HRRT и TDT тесты	Taq IBI/B2, Taq IAI/A2,	Доказательство связи между гаплотипом B2/A2 и шизофренией
D3 рецептор, Mant et al., 1994	Мета-анализ 30-ти исследований	Bal1 полиморфизм	Избыток гомозигот в случаях с семейной отягощенностью и хорошей реакцией на нейролептики
D3 рецептор, Crocq et al., 1992	Кейс-контроль	4 SNP в Bal1 локусе	Избыток гетерозиготных генотипов когда последовательности различаются в 3 из 4 SNP популяции пациентов
D3 рецептор Spurlock et al., 1998	311 пациентов и 306 контролей в EMASS	Ser-9-Gly	Избыток гомозигот (p = 0.003)
D3 рецептор Williams et al., 1998	Мета-анализ 5351 индивидуумов: пробандов и родителей		Избыток гомозигот (p < 0.001)
D5 рецептор Williams et al., 1997	97 пациентов и соответствующих контролей	Микросателлитные маркеры	Избыток аллеля 4 (40 п.н.) в популяции пациентов
5-HT _{2A} рецептор He et al., 1999	Исследование китайской и британской популяций	Молчащая мутация в 102T/C	Ассоциация не выявлена
5-HT _{2A} рецептор Oshnuma et al., 1998	Исследование японской популяции	AG-A полиморфизм	Различий в частотах генотипа, возрасте, ответе на антипсихотические средства не выявлено
NMDA рецептор Joo et al., 2001	Исследование японской популяции	Полиморфизм в гене mGluR2 – рецептор 2 типа	Ассоциации не выявлено
NMDA рецептор Riley et al., 1997	Южноафриканская популяция банту	Полиморфизм в 4 из 6 генов NMDA рецептора	Распределение аллельных частот предполагает, что ковариация в нескольких субъединицах приводит к повышению риска
NMDA рецептор Devson et al., 1997	Большая шотландская родословная	GluR5	Возможность дистанционного эффекта положения мутантного аллеля

Примечание: D – дофамин; HT – серотонин; NMDA – N-метил D аспартат; HRRT – риск тест, связанный с гаплотипом; TDT - неравновесный трансмиссионный тест; EMASS – европейское мультицентровое ассоциированное с шизофренией исследование.

Ассоциативный анализ проводится в популяциях п и здоровых людей с целью сравнения частот встречаемости полиморфных локусов какого либо гена-кандидата, как показано в таблице 2, предположительно вовлеченного в патогенез данного расстройства. Исследования ассоциаций между фенотипами и генетическими полиморфизмами отвечают на вопрос о полиморфизме генов в отношении клинических признаков в популяции?». Если частота присутствия определенного гена-кандидата или его аллеля в группе лиц с конкретным заболеванием достоверно выше, чем в группе контроля, данный аллель рассматривается как ассоциированный с заболеванием и считается маркером генома, в которой локализуется ген-кандидат [1, 2]. Исследования генетического сцепления и генетических ассоциаций могут носить общегеномный характер, что позволяет одновременно выявлять сотни тысяч маркеров предрасположенности к заболеванию [1, 2].

Таким образом, генетические исследования сегодня направлены с одной стороны на поиск сцепленных с шизофренией генетических локусов, охватывая весь геном человека (genome-wide scans), с другой

стороны на детальный анализ выявленных локусов и различных генов-кандидатов. Благодаря интенсивным многолетним интернациональным усилиям уже сформированы некоторые представления о том, какие хромосомные локусы и отдельные гены с разной степенью вероятности задействованы при данном заболевании [10]. Как показано на рисунке 2, к настоящему времени известно около девяти важных районов, расположенных на семи хромосомах – 1q, 5q, 6q, 6q, 8p, 10p, 13q, 22q, для трех из которых – 6p24-22, 1q21-22, 13q32-34, выявлена наиболее высокая степень достоверности [11]. Кроме того, интенсивно исследуются на различных этнических популяциях ряд генов-кандидатов с известными функциями, которые перечислены в таблице 3 [10, 11].

На поздних эмбриональных стадиях, в период развития коры головного мозга наблюдается пик концентрации белка DISC1, активно исследуемого в настоящее время. Нарушение структуры DISC1, как полагают, связано с повышенным риском развития шизофрении. Название гену-кандидату, кодирующему этот белок и локализованному в хромосоме 1 – нарушенный при шизофрении, было дано Millar, который

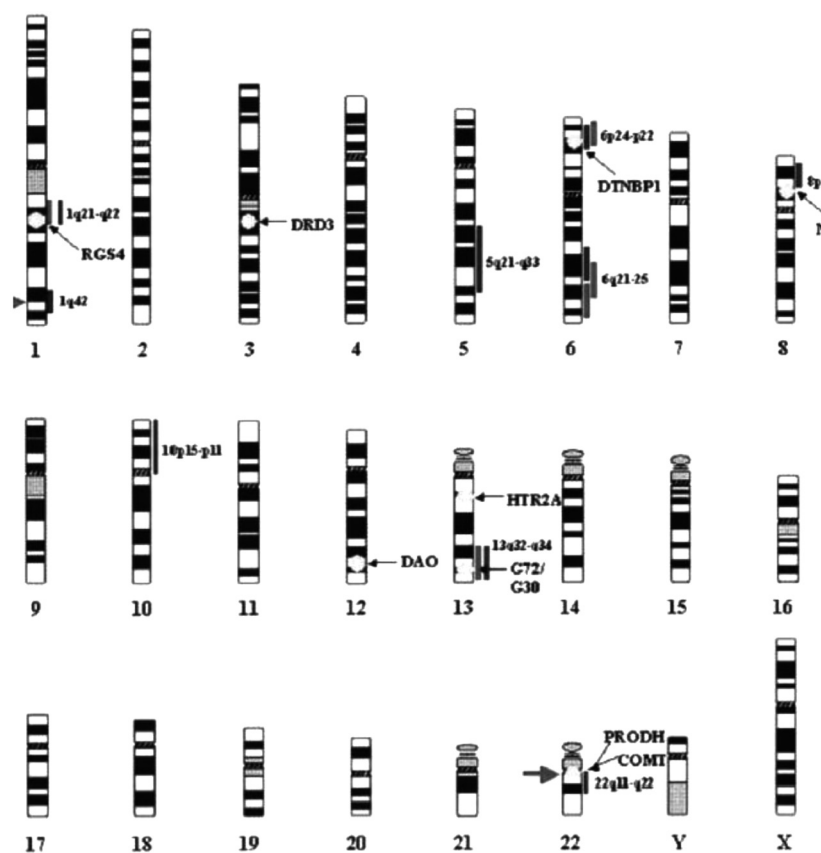


Рис. 2. Основные хромосомные области, связь которых с шизофренией выявляется при анализе сцепления. Голубые линии указывают области, для которых сцепление установлено более чем в одном исследовании. Красные линии – области, в которых доказано сцепление при исследовании всего генома. Красные стрелки указывают на сайт хромосомы, ассоциированный с шизофренией. Желтые кружки указывают локализацию генов – возможных локусов восприимчивости к шизофрении [11]

с группой ученых в 2000 г. изолировал и секвенировал хромосомную транслокацию, ассоциированную с психотическими расстройствами. Кроме того, было обнаружено, что при данной транслокации происходит нарушение двух генов DISC1 и DISC2. Ген DISC2 кодирует структурную молекулу РНК, являющуюся антигеном к DISC1; его предположительная роль – регулировка экспрессии первого гена [12]. Связь DISC1 с шизофренией, обнаруженная впервые при генетическом анализе населения Шотландии, была позднее подтверждена в исследованиях населения Германии [13], Китая [14], Японии, Финляндии, Тайваня, Америки [15], однако не подтверждена рядом других исследований [16]. Как минимум 4 варианта гена с нарушениями между экзонами 1 и 9 ассоциированы с шизофренией и шизоаффективным расстройством [17]. В начале 2007 года была раскрыта вспомогательная роль DISC1 в транспорте белков, необходимых для удлинения аксонов. Нарушение этого механизма может составлять часть этиологии шизофрении и других психических расстройств [15].

Гипотезы нейроразвития шизофрении постулируют, что нарушения в самый ранний период нормального созревания мозга проявляются как клинические

симптомы уже в период половой зрелости или полового созревания [18]. Одной из моделей нейроразвития шизофрении является модель осложнений во время беременности (obstetric complications) [19]. К настоящему времени известно, что с шизофренией связаны: материнская инфекция, материнский стресс, гипоксия [20], дефекты нервной трубки (NTDs) [21] и гестационный диабет [22]. Накапливается все больше данных, подтверждающих определенную роль пренатальной инфекции в развитии шизофрении [23]. Ранние исследования продемонстрировали связь между шизофренией с одной стороны и гриппом, краснухой, респираторной инфекцией, корью, полиомиелитом – с другой [24, 25, 26]. Gilmore and Jarskog было выдвинуто предположение о том, что ключевым моментом в риске заболеть шизофренией может быть материнское инфекционно-индуцированное увеличение провоспалительных цитокинов [27]. В дальнейшем это подтвердилось выявлением связи высокого риска данного заболевания у потомства с увеличением уровней фактора некроза опухоли TNF-alfa и интерлейкина IL-8 во время беременности [28, 29].

Использование животных моделей также позволило обнаружить, что активация материнской иммун-

ной системы вызывает появление у взрослого потомства различных психических расстройств [30, 31]. По результатам своих последних исследований Meyer и др. предположили, что иммунная активация материнского организма в период беременности модулирует развитие плода под действием дофамина. Кроме того, параллельно ими наблюдалось изменение в экспрессии факторов транскрипции (*Nurr*, *Pitx3*) и генов, вовлеченных в развитие дофаминовых нейронов (*Sh*, *Fgf8*) [32]. Последние исследования Fatemi и др. также продемонстрировали, что материнская инфекция приводит в результате к нарушению экспрессии некоторых генов (*Sema3a*, *Trfr2* и *Vldlr*) ассоциированных с шизофренией у потомства, а также атрофии некоторых областей мозга [33]. Гипоксия считается наиболее сильным фактором риска развития шизофрении [34]. Обнаружен целый ряд генов-кандидатов шизофрении: *AKT1*, *BDNF*, *CAPON*, *CCAR*, *CHRNA7*, *CNR1*, *COMT*, *DNTBP1*, *GAD1*, *GRM3*, *IL10*, *MLC1*, *NOTCH4*, *NRG1*, *NR4A2/NURR1*, *PRODH*, *RELN*, *RGS4*, *RTN4/NOGO*, *TNF*, экспрессия которых контролируется гипоксией. Часть из них экспрессируется в сосудах мозга [35]. Недавно для некоторых из этих генов (*AKT1*, *BDNF*, *DTNBP1*, *GRM3*) доказана связь с геста-

длинной 4200 п.н. [43]. Подробно исследован функционально значимый полиморфизм C677T: нуклеотид цитозин (С) в позиции, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения и нарушение распределения фолатов в эритроцитах [44]. Взаимодействие генетической предрасположенности и особенностей питания приводит к повышению риска развития дефектов нервной трубки у плода [45]. Генетическими факторами и взаимодействием ген-среда вместе обусловлено свыше 80% предрасположенности к развитию шизофрении [46]. Однако о генах матери и ребенка, которые задействованы при осложнениях во время беременности, и их последующей связи с риском формирования шизофрении известно пока немного и данные не обобщены. В рамках данной гипотезы необходимо обратить внимание на генетические факторы, определяющие осложнение беременности, такие как иммуногенетические факторы [47] и полиморфные аллели «генов предрасположенности» (таблица 3) [48, 49].

Таблица 3. Перечень генов-кандидатов с известными функциями, имеющих высокую вероятность ассоциации с шизофренией / биполярным расстройством [10]

Генный символ	Название гена	Известные биологич. системы
<i>DNTBP1</i>	Дистробревин-связывающий белок	Глутамат
<i>GRID1</i>	Рецептор глутамата, ионотропный, дельта 1	Глутамат
<i>GRM3</i>	Рецептор глутамата метаботропный 3	Глутамат
<i>GRM4</i>	Рецептор глутамата метаботропный 4	Глутамат
<i>NOS1</i>	Нейрональная синтаза оксида азота 1	Глутамат, дофамин
<i>DAO</i>	Оксидаза D-аминокислот	Глутамат NMDA
<i>GRIN2B</i>	Рецептор глутамата, ионотропный, NMDA 2	Глутамат NMDA
<i>RGS4</i>	Регулятор G-протеин сигнальных белков	Глутамат NMDA
<i>DPYSL2</i>	Дигидропиримидиназа- подобный 2	Развитие нейронов
<i>SCA1</i>	Спиналомозжечковая атаксия 1	Нейродегенеративный повтор
<i>IL2RB</i>	Рецептор интерлейкина 2, бета	Иммунный ответ
<i>TUBAS</i>	Альфа-тубулин, фактор биогенеза пероксисом 26	Цитоскелет

ционном диабетом, являющимся фактором риска шизофрении [36, 37]. Кроме того, для шизофрении и гестационного диабета обнаружены общие генетические локусы ассоциации (2p22.1-p13.2 и 6q21-q24.1) [38]. Ген метилентетрафолатредуктазы MTHFR также является «общим» геном риска для шизофрении [39] и диабета 2-го типа [40]. Данный ген более известен как фактор риска возникновения дефектов нервной трубки (NTDs) [41]. Этот ген наиболее изучен из всех генов, связанных с шизофренией [42]. Ген MTHFR у человека расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.3). Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 п.н. Он состоит из 11 экзонов длиной от 102 до 432 п.н. и интронов длиной от 250 до 1500 п.н., за исключением одного интрона

Известно, что RHD локус (MIM 111680) является фактором риска шизофрении, если соотношение генотипов мать-плод приводит к несовместимости по резус-фактору (Rh-фактору) [50]. Предполагается, что гипотеза возникновения шизофрении при несовместимости по Rh-фактору согласуется с гипотезой нарушения развития нейронов и гипотезой глиальной астении, так как Rh-несовместимость может приводить к гипоксии плода и увеличению несвязанного билирубина – нейротоксина, способного повреждать недифференцированные глиальные клетки [50].

К группе генов предрасположенности к различным мультифакториальным заболеваниям относятся гены системы детоксикации – GST гены. Они участвуют во втором этапе процесса детоксикации и ка-

тализируют процессы метаболизма различных ксенобиотиков и канцерогенов, попадающих в организм, играют важную роль в антенатальном развитии и, по-видимому, активно влияют на резистентность зародыша к неблагоприятным экзогенным факторам [51].

В частности, предполагают, что наличие «нулевых» аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* в гомозиготном состоянии, являющихся результатом обширной делеции, увеличивает риск невынашивания плода, хотя причастность данных генов к этой патологии еще недостаточно изучена [48].

Что касается роли данных аллелей как фактора риска при развитии шизофрении известно лишь несколько исследований населения Японии, Кореи и Ирана. На рисунках 3 и 4 показана локализация данных генов в хромосомах 1 и 22. Ассоциативный анализ показал достоверную связь *GSTM1* [52, 53] и *GSTT1* [54] локусов с шизофренией. Как известно, результаты подобных анализов могут достоверно различаться в зависимости от этничности изучаемой группы. Подобных исследований на европейских популяциях пока не проводилось. Также нет данных о влиянии *GST* аллелей матерей на возможное развитие шизофрении у ребенка. Поэтому особенно важным, по нашему мнению, является анализ аллельного состояния данных генов не только у больных шизофренией, но и у их матерей.

Таким образом, несмотря на разнообразные подходы и анализ множества генов, определяющих

предрасположенность к шизофрении, до сих пор не существует четкого представления о роли определенных генетических факторов в детерминировании заболевания. Ассоциации, полученные для тех или других генов на одних популяциях, не находят подтверждения при исследовании других этнических групп или даже более многочисленных популяций той же этнической принадлежности. Вместе с тем, очевидно, что эволюция представлений о генетической детерминации шизофрении происходит в контексте перинатальной патологии: взаимодействия генов с факторами развития плода, патологии беременности, родов и ранним развитием ребенка. Из этого следует глобальный вывод о необходимости разработки в перспективе профилактики шизофрении на перекрестке молекулярной генетики, психиатрии и акушерства.

Перспективы дальнейшего развития и практического использования полученных результатов

Изучение шизофрении и разработки методов ее предупреждения в значительной мере определяются широким распространением данного заболевания, его социальной значимостью, высокой стоимостью содержания и лечения больных. Несмотря на то, что генетическая предрасположенность к шизофрении является доказанной, для многих генов показано участие в развитии этого заболевания, до сих пор не установлены механизмы связи между генетическими факторами и клиническими проявлениями расстройства.

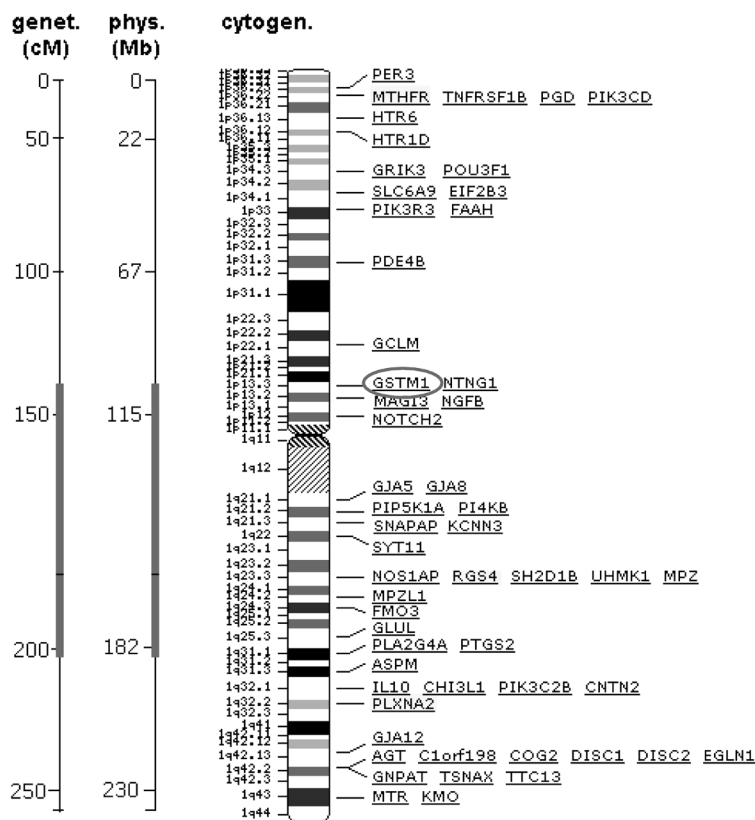


Рис. 3. Гены хромосомы 1, указана область хромосомы, ассоциированная с заболеванием [16]

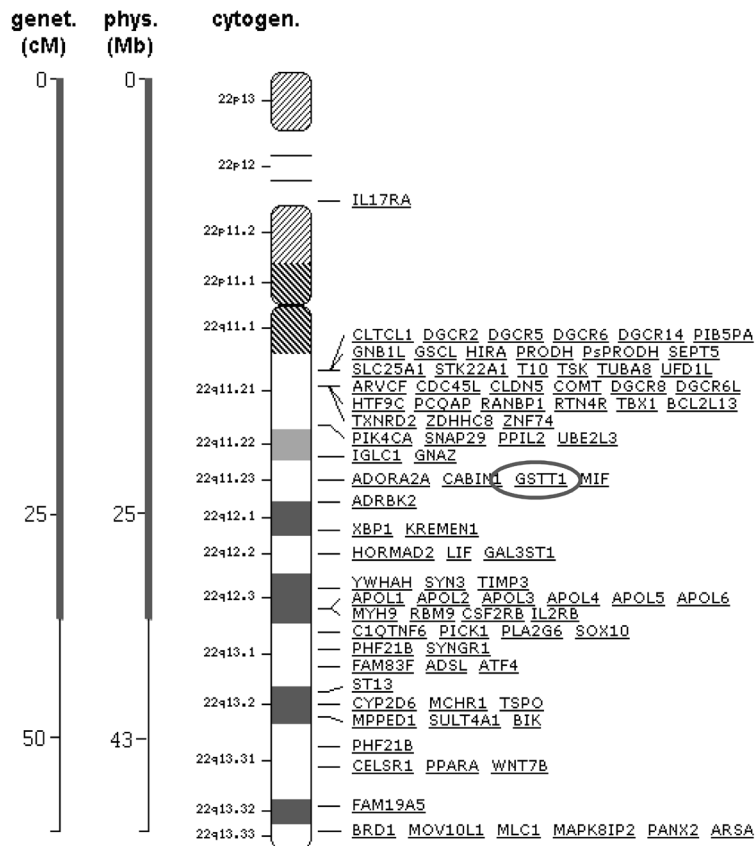


Рис. 4. Гены хромосомы 22, указана область хромосомы, ассоциированная с заболеванием [16]

Впервые проведенный поиск молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к тяжелым исходным состояниям при шизофрении у белорусского населения, позволил выявить, что аллельные варианты генов детоксикации глутатион-S-трансфераз (GSTM1, GSTT1) достоверно проявились как факторы риска данной патологии. Чрезвычайно значимым представляется нам тот факт, что генотип не столько самих пациентов, сколько сочетание генотипов мать/пациент, оказалось достоверно связанным с клиническим вариантом заболевания. В основе перспективы дальнейшего развития и практического использования полученных результатов лежит установленный нами факт, что в период внутриутробного развития в зависимости от определенных сочетаний полиморфных аллелей матери и ребенка создается реальная угроза того, что в дальнейшем в период полового созревания у ребенка увеличивается риск заболевания шизофренией. Как известно, матери больных в период беременности достоверно чаще переносили инфекционные заболевания и страдали различными осложнениями беременности. Очевидно, что наряду со случайными факторами, на частоту этих осложнений, тяжесть их протекания и вероятность инвалидизирующих последствий в будущем для ребенка влияли и определенные аллельные сочетания генотипов мать/отец и зависящие от них сочетания генотипов мать/ребенок. Продолжение работы

в данном направлении, включение в исследование других генетических факторов, обязательное сохранение при этом модели «генотип матери/генотип пациента» позволит точнее оценить факторы риска, связанные с наследственной предрасположенностью и опасным периодом генетического конфликта во время внутриутробного периода формирования организма. Итогом такого исследования, по нашему мнению, должно явиться усовершенствование мер медицинской профилактики и сокращение числа людей, страдающих этим тяжелейшим заболеванием. Из результатов проведенных нами исследований становится также очевидным, что в развитии тяжелой и легкой форм шизофрении задействованы различные генетические механизмы. Данный факт также нуждается в более масштабном и глубоком изучении.

Литература

1. Van der Merwe C., Passchier R., Mufford M. et al. Polygenic risk for schizophrenia and associated brain structural changes: A systematic review // Compr Psychiatry. – 2019. – Vol. 88. – P. 77–82.
2. Schork J., Tiffany A., Greenwood and David L. Braff Statistical Genetics Concepts and Approaches in Schizophrenia and Related Neuropsychiatric // Research Nicholas Schizophrenia Bulletin. – 2007. – Vol. 33(1). – P. 95–104.
3. Gottesman II, Schizophrenia genesis: the origins of madness. – Henry Holt & Company Inc., New York, USA, 1991. – 296 pp.

4. Kirov G, Michael C, O'Donovan, and Michael J. Owen Finding schizophrenia genes. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115(6). – P. 1440–48.
5. Skogstrand K., Hagen C. M., Borbye-Lorenzen N. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders // *Transl Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9(1). – P. 252.
6. Iannitelli A., Quartini A., Tirassa P. Schizophrenia and neurogenesis: A stem cell approach // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 80. – P.414–442.
7. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder // *J. Int Neuropsychol Soc.* – 2017. – Vol. 23(9–10). – P. 881–892.
8. Obi-Nagata K., Temma Y., Hayashi-Takagi A. Synaptic functions and their disruption in schizophrenia: From clinical evidence to synaptic optogenetics in an animal model // *Proc Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 95 (5). – P. 179–197.
9. Голимбет ВЕ. Генетика шизофрении // *Журн неврол и психиат.* – 2003. – Vol. 103. № 3. – P. 58–67.
10. Fallin MD, Pulver E, et al. Bipolar I Disorder and Schizophrenia: A 440-Single-Nucleotide Polymorphism Screen of 64 Candidate Genes among Ashkenazi Jewish Case-Parent Trios // *Am.J. Hum.Genet.* – 2005. – Vol. 77. – P. 918–36.
11. O'Donovan MC, Williams NM, and Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. // *Human Molecular Genetics*. – 2003. – Vol. 12(2). – P. 125–133.
12. Millar JK, Christie S, Anderson S et al. Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of Disrupted In Schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 6. № 2. – P. 173–8.
13. Nicodemus KK, Kolachana BS, Vakkalanka R, Straub RE, Giegling I, Egan MF, Rujescu D, Weinberger DR. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Clinical Brain Disorders Branch, Hum Genet.* – 2007. – Vol. 120. № 6. – P. 889–906.
14. Chen QY, Chen Q, Feng GY, Lindpaintner K, Wang LJ, Chen ZX, Gao ZS, Tang JS, Huang G, He L. Case-control association study of Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) gene and schizophrenia in the Chinese population // *J Psychiatr Res.* – 2007. – Vol. 41. № 5. – P. 428–34.
15. Rosalinda C. Roberts Disrupted in Schizophrenia (DISC1): Integrating Clinical and Basic Findings. // *Schizophrenia Bulletin*. – 2007. – Vol. 33. № 1. – P. 11–15.
16. <http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/geneoverview.asp?geneid=238>
17. Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J et al. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. // *Am J Hum Genet.* – 2004. – Vol. 75. № 5. – P. 862–72.
18. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, et al. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005 // *Mol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10. – P. 434–49.
19. Robertson S, Hori S, Powell K. Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder // *J Psychiatry Neurosci.* – 2006. – Vol. 31. № 3. – P. 157–67.
20. Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. // *Schizophr Bull.* – 2008. – Vol. 34. № 6. – P. 1083–94.
21. Zammit S, Lewis S, Gunnell D, Smith GD. Schizophrenia and neural tube defects: comparisons from an epidemiological perspective. // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. № 4. – P. 853–8.
22. Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: genetic aspects // *Eur Psychiatry*. – 2005. – Vol. 20. – P. 335–9.
23. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* – 2002. – Vol. 8. – P. 51–57.
24. Bagalkote H, Pang D, Jones PB. Maternal influenza and schizophrenia // *Int J Ment Health.* – 2001. – Vol. 29. – P. 3–21.
25. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. Prenatal rubella, pre-morbid abnormalities, and adult schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 49. – P. 473–486.
26. Brown AS. Prenatal infection and adult schizophrenia: a review and synthesis. // *Int J Ment Health.* – 2001. – Vol. 29. – P. 22–37.
27. Gilmore JH, Jarskog LF. Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. // *Schizophr Res.* – 1997. – Vol. 24. – P. 365–367.
28. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis // *Brain Behav Immun.* – 2001. – Vol. 15. – P. 411–420.
29. Brown A., Hooton J, Schaefer C, Zhang H, et al. Elevated Maternal Interleukin-8 Levels and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 889–895.
30. Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, Yee BK. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2005. – Vol. 29. – P. 913–947.
31. Meyer U, Yee BK, Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? // *Neuroscientist.* – 2007. – Vol. 3. № 3. – P. 241–56.
32. Meyer U, Nyffeler M, Schwendener S, Knuesel I, Yee B and Feldon J. Relative Prenatal and Postnatal Maternal Contributions to Schizophrenia-Related Neurochemical Dysfunction after In Utero Immune Challenge // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – P. 441–456.
33. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, Smee DF, Pearce DA, Winter C, Sohr R, Juckel G. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 99. № 3. – P. 56–70.
34. Done DJ, Johnstone EC, Frith CD, Golding J, Shepherd PM, Crow TJ. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample // *BMJ*. – 1991. – Vol. 302. – P. 1576–1580.
35. Schmidt-Kastner R, van Os J, W M Steinbusch H, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 84. № 2–3. – P. 253–71.
36. Nicodemus KK, Marenco S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, Weinberger DR. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk / *Mol Psychiatry*. 2008 Sep;13(9):873–7.
37. Lieshout R, Lakshmi P. Voruganti M. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms // *J Psychiatry Neurosci.* – 2008. – Vol. 33. № 5. – P. 395–404.
38. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients // *Lancet*. – 1989. – Vol. 1. – P. 495.
39. Lewis SJ, Zammit S, Gunnell D, Smith GD. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2005. – Vol. 5. – P. 2–4.

40. Hermans MP, Gala JL, Buyschaert M. The MTHFR C/T polymorphism confers a high risk for stroke in both homozygous and heterozygous T allele carriers with Type 2 diabetes // *Diabet Med.* – 2006. – Vol. 23. № 5. – P. 529–36.
41. Dalal A, Pradhan M, Tiwari D, Behari S, Singh U, Mallik GK, Das V, Agarwal S. MTHFR 677C→T and 1298A→C polymorphisms: evaluation of maternal genotypic risk and association with level of neural tube defect. // *Gynecol Obstet Invest.* – 2007. – Vol. 63. № 3. – P. 146–50.
42. Jongbloet P, Verbeek A, Roeleveld M. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms resulting in suboptimal oocyte maturation: a discussion of folate status, neural tube defects, schizophrenia, and vasculopathy // *Journal of Experimental and Clinical Assisted Reproduction.* – 2008. – P. 5:5.
43. Homberger A, Linnebank M, Winter C, Willenbring H, Marquardt T, Harms E, Koch HG. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene // *Eur J Hum Genet.* – 2000. – Vol. 8. № 9. – P. 725–9.
44. Rodríguez-Guillén Mdel R, Torres-Sánchez L, Chen J, Galván-Portillo M, Blanco-Muñoz J, Anaya MA, Silva-Zolezzi I, Hernández-Valero MA, López-Carrillo L. Maternal MTHFR polymorphisms and risk of spontaneous abortion // *Salud Publica Mex.* – 2009. – Vol. 51. № 1. – P. 19–25.
45. Chen CP. Review. Prenatal diagnosis, fetal surgery, recurrence risk and differential diagnosis of neural tube defects // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 47. № 3. – P. 283–90.
46. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts» what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 102. № 1–3. – P. 1–18.
47. Коненков ВИ. Медицинская и экологическая иммуногенетика. – СО РАМН, Новосибирск. 1999. – 250 с.
48. Ковалевская ТС, Вассерман НН, Твесская СМ, Пляков АВ. Генетические аспекты невынашивания беременности // *Медицинская генетика.* 2003. – Т. 2. № 11. – С. 422.
49. Yang Q, Khoury MJ, Botto L, Friedman JM, Flanders WD. Improving the prediction of complex diseases by testing for multiple disease-susceptibility genes // *Am J Hum Genet.* – 2003. – Vol. 72. № 3. – P. 636–49.
50. Peter K, Christina GS, Palmer AJ, Woodward JA, et al. RHD maternal–fetal genotype incompatibility and schizophrenia: extending the MFG test to include multiple siblings and birth order // *European Journal of Human Genetics.* – 2004. – Vol. 12. – P. 192–198.
51. Беспалова ОН, Ажанова ОН, Иващенко ИН, Асеев МВ. и др. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков. // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2001. – Том. XLX. № 2. – С. 8–13.
52. Pae CU, Yu HS, Kim JJ, Kim W, Lee CU, Lee SJ, Jun TY, Lee C, Paik IH, Serretti A. Glutathione S-transferase M1 polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population // *Psychiatr Genet.* – 2004. – Vol. 14. № 3. – P. 147–50.
53. Harada S, Tachikawa H, Kawanishi Y. Glutathione S-transferase M1 gene deletion may be associated with susceptibility to certain forms of schizophrenia. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2001. – Vol. 281. № 2. – P. 267–71.
54. Saadat M, Mobayen F, Farrashbandi H. Links Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1: a candidate genetic modifier of individual susceptibility to schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2007. – Vol. 153. № 1. – P. 87–91.
55. Жариков Н. М. Эпидемиологические исследования в психиатрии / Н. М. Жариков – М.: Медицина, 1977. – 173 с.
56. Внуков В. А. О дефекте при шизофреническом процессе и об отдельных видах его / В. А. Внуков // *Труды 2-го Всесоюз. съезда невропатол. и психиатр.* – М., 1937. – Вып. 2. – С. 466–470.
57. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) / Сост. Дж. Э. Купер; Под ред. Дж. Э. Купера / пер. с англ. Д. Полтавца. – К.: Сфера, 2003. – 464 с.
58. Эдельштейн А. О. Исходные состояния шизофрении / А. О. Эдельштейн. – М., 1938. – 114 с.
59. Кабанов М. М. Реабилитация психически больных / М. М. Кабанов. – 2 изд. – Ленинград, 1985. – 216 с.
60. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. – 4 изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
61. Mathew C. C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA // *Meth. Mol. Biol., Human Press.* – 1984. – V. 2. Walker J. M., (ed). – P. 31–34.
62. Гелда А. П. Оценка биологических патогенных факторов, способствующих формированию пограничной психической дезадаптации у младших школьников / А. П. Гелда, И. М. Желдак, Т. В. Докукина // *Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф. VII Международн. конф., Минск, Республика Беларусь, 30 мая - 2июня 2000 г. Матер. конф.* – Мн., 2000. – С. 83.
63. Цыбин А. К. Совершенствование оздоровительной работы в школах / А. К. Цыбин // *Здравоохранение* – 1999. – № 4. – С. 25–27.
64. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. – ВОЗ, 2001. – С. 215.
65. Уорнер Р. Шизофрения и среда: Инновации в лечебной практике, политике и в области массовой коммуникации / Р. Уорнер / пер. с англ. С. Альошкиной. – Киев: Сфера, 2004. – 198 с.
66. Boog G. Obstetrical complications and further schizophrenia of the infant: a new medicolegal threat to the obstetrician? / G. Boog // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). Review. French.* 2003. Dec. – 2003. – Vol. 32, № 8 Pt 1. – P. 83–92.
67. Dalen P. Deviant birth season distribution: does it offer a clue to the aetiology of schizophrenia? / P. Dalen – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – Vol. 2. – P. 7–13.
68. Kunugi H. Myrreay Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopment impairment / H. Kunugi, S. Nanko // *Brit. J. Psychiat.* – 2001. – Vol. 40. – S. 25–29.
69. McNeil T. F. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia / T. F. McNeil, E. Cantor-Great, D. R. Weinberger // *Amer. J. Psychiat.* – 2000. – Vol. 157, № 2. – S. 203–212.
70. Левданский О. Д., Кушнеревич Е. И., Сивицкая Л. Н. Анализ полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 в популяции белорусов // *Молодежь в науке – 2007: прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі».* В 4 ч. Ч. 1 Серия биологических наук; серия медицинских наук / редкол. Серии биол. Наук: И. Д. Волотовский (гл. ред.), А. Г. Лобанок [и др.]; редкол. Серии мед. наук: Е. Ф. Конопля (гл. ред.), А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск: Белорус. Наука, 2008. – С. 153–156.
71. Winter C, Djodari-Irani A, Sohr R, Morgenstern R, Felton J, Juckel G, Meyer U. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1–12.

Поступила 22.01.2020 г.